

УДК 618.396; 575.17

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Обзорная статья



Генетические факторы преждевременного прерывания беременности

Л.Ш. Цечоева^{1, 2}, Е.И. Дементьева², М.Д. Леонова³, А.И. Полосков⁴, Ю.В. Гавричкова⁵,
М.В. Бардинова⁴, Н.И. Тапильская⁶, П.А. Слижов⁴, Р.И. Глушаков⁴

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Родильный дом № 13, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Прерывание беременности и преждевременные роды объединяют термином «преждевременное прерывание беременности», при этом данные состояния затрагивают до 5 % женщин репродуктивного возраста. В некоторых случаях генетические факторы терминации беременности являются как этиологическими, так и патогенетическими, однако проверка этих данных осложняется необходимостью проведения емких популяционных генетических исследований и последующей интерпретации данных.

Полиморфные варианты сотен генов являются потенциальными кандидатами для их изучения в качестве ведущих факторов, влияющих на невынашивание беременности — особенно среди генов, регулирующих имплантацию эмбрионов, поддержание беременности и особенности ответа иммунной системы на инвазию патогена. В обзоре представлена информация об участвующих в регуляции репродуктивной функции генах, которые ассоциированы с преждевременным прерыванием беременности. Особая роль в генетически детерминированных механизмах невынашивания беременности и/или возникновении преждевременных родов принадлежит полиморфным вариантам генов, кодирующих рецепторы стероидных гормонов, про- и противовоспалительные цитокинов, а также ферменты, регулирующие метаболизм арахидоновой кислоты и ее производных. Однако ведущим, образующим в цепи патогенетических звеньев причинно-следственные связи или придающим модальность другим факторам является инфекционный фактор. Наиболее часто именно генетические полиморфизмы, ассоциированные с гиперответом иммунной системы, лежат в основе преждевременного прерывания беременности.

Последующие исследования генома, эпигенома и транскриптома человека позволят установить молекулярные механизмы, связанные с преждевременными родами и клиническими проявлениями недоношенных новорожденных в раннем и позднем неонатальном периоде, а также прогнозировать исходы беременности. Также полученные в будущих исследованиях данные можно будет использовать для предгравидарной подготовки, разработки таргетной терапии и определения эффективного индивидуального плана лечения.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы; гиперответ иммунной системы; преждевременное прерывание беременности; преждевременные роды; самопроизвольный выкидыш; транскриптом.

Как цитировать:

Цечоева Л.Ш., Дементьева Е.И., Леонова М.Д., Полосков А.И., Гавричкова Ю.В., Бардинова М.В., Тапильская Н.И., Слижов П.А., Глушаков Р.И. Генетические факторы преждевременного прерывания беременности // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 1. С. 43–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Review Article

Genetic factors of early termination of pregnancy

Leila Sh. Tsechoeva^{1, 2}, Elena I. Dementyeva², Margarita D. Leonova³,
Anton I. Poloskov⁴, Yuliya V. Gavrichkova⁵, Mariya V. Bardinova⁴, Natalya I. Tapil'skaya⁶,
Pavel A. Slizhov⁴, Ruslan I. Glushakov⁴

¹ I.I. Dzhanlidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Maternity Hospital N 13, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁵ City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia;

⁶ Ott Research institute of obstetrics, gynecology and reproductology, Saint Petersburg, Russia

Pregnancy loss and premature delivery are combined by the definition Premature Termination of Pregnancy, while these conditions affect up to 5% of women of reproductive age. In some cases, genetic components are both etiologic and pathogenic factors of premature birth, however, This challenge is further complicated by the fact that extensive population-based genetic studies and subsequent validation of the data are required, especially in multi-ethnic populations.

Genome-wide studies will demonstrate polymorphic variants of hundreds of genes that are candidates for being associated with termination of pregnancy, including those regulating embryo implantation, pregnancy support, and immune system response. The review provides information about the genes and genetic polymorphisms that are involved in the regulation of the female reproductive system and associated with premature birth. A special role in the genetic mechanisms of miscarriage and/or preterm birth belongs to steroid hormone receptors, enzymes of the arachidonic acid metabolism, pro- and anti-inflammatory cytokines. However, the infectious factor takes the first place as a leading one, forming cause-and-effect relationships in the chain of pathogenetic links or giving modality to other factors. Most often, it is genetic polymorphisms associated with an over-activity of the immune system that underlie premature termination of pregnancy.

Subsequent Investigation of the human genome, epigenome, and transcriptome helps to identify molecular mechanisms linked with preterm delivery and premature newborn clinical appearance in early and late neonatal life and even predict developmental outcomes. These data could be used to develop targeted interventions aimed at selecting the most effective individual treatment and rehabilitation plan. The data obtained in future studies could be used to develop for preconception care, targeted therapy and the most effective individual treatment plan.

Keywords: genetic polymorphism; miscarriage; over-active immune responses; premature birth; premature termination of pregnancy; transcriptome.

To cite this article:

Tsechoeva LSh, Dementyeva EI, Leonova MD, Poloskov AI, Gavrichkova YuV, Bardinova MV, Tapil'skaya NI, Slizhov PA, Glushakov RI. Genetic factors of early termination of pregnancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(1):43–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109036>

Received: 28.06.2022

Accepted: 22.02.2023

Published: 31.03.2023

Развитие и совершенствование современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов поставили под сомнение длительно существовавшие догмы относительно стерильности урогенитального тракта вне и во время беременности [1–3]. С другой стороны, тиражирование молекулярно-генетических методов позволило накопить огромный массив данных относительно генетических полиморфизмов, определяющих функционирование репродуктивной системы и особенно иммунного ответа на инвазию патогена [4–6].

Персистирующие в репродуктивном тракте в период беременности микроорганизмы не всегда вызывают иммунологические реакции, однако в случае инициации воспаления именно чрезмерная активация отдельных звеньев иммунной системы приводит к прерыванию нормально развивающейся беременности и/или преждевременным родам, которые объединяют общим термином «преждевременное прерывание беременности» (ППБ) [2, 7]. В настоящем обзоре репродуктивные потери будут рассмотрены именно в аспекте генетических полиморфизмов.

Нормальное развитие беременности зависит от скоординированного синтеза, секреции и взаимодействия множества нейрогуморальных факторов, действующих на плод, плаценту и материнский организм [1, 3, 8]. Снижение эффективности действия эндогенного прогестерона и/или синтетических прогестагенов на рецепторы-мишени приводит к конкурентному повышению экспрессии рецепторов окситоцина, что является одной из основных причин индукции сократительной способности миометрия [7, 8]. Имеются данные нескольких исследований по ассоциации полиморфизмов в гене рецептора прогестерона (*PGR*) с риском ППБ. В исследовании N.L. Ehn et al. проанализировано 17 полиморфизмов *PGR* у 415 женщин с ППБ в анамнезе, при этом выявлены сильные корреляционные связи между наличием трех однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП; single nucleotide polymorphism, SNP): rs653752, $p = 0,007$; rs503362, $p = 0,008$; rs4754732, $p = 0,03$, и высоким риском ППБ [9]. Также наличие аллели PROGINS ($p = 0,03$) и еще двух ОНП (rs653752, $p = 0,04$; rs503362, $p = 0,03$) повышало риск ППБ только у женщин старшего репродуктивного возраста. Другие исследования демонстрируют другие ОНП (G для rs471767 и rs1942836) *PGR* для минорной аллели гена у женщин с ППБ [10, 11]. Исследование T.A. Manuck et al. частично объясняет ограниченную эффективность прогестагенов в лечении угрожающего ППБ: гаплотип GT (rs471767 и rs578029) снижает риск ППБ при использовании прогестинов — при генетическом анализе результатов клинического плацебо-контролируемого исследования по эффективности 17-оксипрогестерона капроната ($n = 507$) при лечении угрожающего ППБ было установлено, что эффективность применения данного прогестагена значительно снижается при наличии аллелей rs471767, rs578029, rs503362 и rs666553 в гене *PGR* [12]. Одним из наиболее ярких открытий 2020 г. были полученные Институтом

эволюционной антропологии Общества Макса Планка данные о полиморфизме рецептора к прогестерону. На основании генетического анализа материала 244 тыс. европейских женщин ученые пришли к выводу, что у одной из трех женщин имеется полиморфный вариант рецептора к прогестерону, доставшийся современному человеку от неандертальцев: у 29 % женщин был гетерозиготный вариант носительства, у 3 % — гомозиготный. При этом данный вариант носительства ассоциирован с более высокими показателями как фертильности, так и родов здоровым плодом [6]. С другой стороны, эти данные свидетельствуют о том, что 68 % европейских женщин не имеют данного полиморфизма и у них более низкий репродуктивный потенциал, при этом с учетом накопленных знаний об иммуномодулирующих эффектах прогестагенов можно предположить, что генетически детерминированные варианты иммунного ответа лежат в основе репродуктивных потерь.

Гиперэкспрессия, в том числе генетически детерминированная, противовоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), способствует инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами плаценты, околоплодных вод и тканей плода [4]. Локальная и/или системная гиперцитокинемия приводит к возникновению маточных сокращений, нарушению заpirательной функции шейки матки и повреждению фетоплацентарного комплекса [7].

Генетически детерминированная вариабельность секреции окситоцина и полиморфизма его рецептора ассоциирована со сроками начала родовой деятельности, риском возникновения преждевременных родов и/или угрожающего выкидыша. На сегодняшний день известно несколько десятков полиморфизмов в гене окситоцинового рецептора (*OXTR*), некоторые из которых увеличивают риски возникновения преждевременных родов. По данным J. Kim et al., полиморфизмы rs4686302 и rs237902 в *OXTR* ассоциированы с высоким риском преждевременных родов [13]. L. Kuessel et al., установили, что наличие rs2254298 (A) и rs2228485 (C) аллелей и/или rs237911 (G) аллеля ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов (OR = 3,2; ДИ 1,04–9,8, $p = 0,043$, $n = 200$) [14].

Релаксин (RLN), участвующий в ремоделировании коллагена во время беременности, имеет низкую секрецию в начале беременности и высокую — в конце беременности [5]. По данным исследования J. Kim et al., при анализе 1394 случаев преждевременных родов и 1112 случаев в группе сравнения из США, Аргентины, Дании и Финляндии установлено, что повышенная экспрессия внутриутробного релаксина имеет место у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), что опосредуется через повышение базовых уровней секреции ИЛ-6 и ИЛ-8 даже в отсутствие инфекционного агента [15]. По данным I. Vogel et al., высокий риск реализации преждевременных родов ассоциирован с наличием гомозиготных аллелей rs10115467 и rs4742076 в гене

релаксина 2-го типа (*RLN2*) [16]. По данным F.G. Rocha et al., при исследовании генетических полиморфизмов у женщин с ПРПО ($n = 20$), ППБ ($n = 20$) и группы сравнения ($n = 20$) установлено, что аллель rs4742076 в гене *RLN2* коррелирует с повышенной экспрессией релаксина децидуальной тканью и высоким риском ПРПО, тогда как наличие аллеля rs3758239 было ассоциировано с риском развития как ПРПО, так и ППБ ($p < 0,05$) [17].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что определенные полиморфизмы в гене рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*) были ассоциированы с высоким риском бесплодия и ППБ. В норвежском исследовании ($n_{\text{осн}} = 214/n_{\text{контр}} = 220$) при генетическом анализе рисков преждевременных родов сред женщин из регистра «Norwegian mother and child cohort» полиморфизм rs977214 в гене рецептора простагландина E₃ (*PTGER3*) был ассоциирован со снижением риска ППБ (OR = 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,82, $p = 0,003$) [18]. *PTGER3* представляет собой ген, связанный с интенсивностью и модуляцией воспалительного ответа на инвазию патогена. Однако в исследовании M.K. Jeffcoat et al. у женщин ($n = 160$) с неразвивающейся беременностью в анамнезе в сроке от 6 до 20 нед гестации и заболеваниями пародонта было установлено, что наличие ОНП в положении 1536 последовательности ДНК (1536-SNP) в гене *PTGER3* ассоциировано с 7-кратным повышением риска ППБ (OR = 6,89; $p < 0,0032$) и крайне высоким риском возникновения периодонтита (OR = 11,09; $p < 0,0002$) [19]. По данным S. Grisaru-Granovsky et al. ($n = 149$), полиморфизмы (T-549C, C-441/T, T-197C, G+1044A) в гене рецептора простагландина D (*PTGDR*) также увеличили риск ППБ у женщин, при этом наличие полиморфизма C-441T на порядок увеличивало риск ППБ (OR = 30,1; 95 % ДИ 6,9–191,0 $p < 0,05$) [20]. Полиморфизм в рецепторе инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (*IGF1R*) у плода [21] и полиморфизм в гене инсулиноподобного фактора роста 3-го типа (*IGFBP3*) у матери [22] также увеличивает риск ППБ. С другой стороны, по данным M. Schmid et al., полиморфизм (G/A, rs2267717) в гене рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона 2-го типа (*CRHR2*) не ассоциирован с повышенным риском ППБ (OR = 0,9; 95 % ДИ 0,5–1,7, $p = 0,9$) [23], однако выявлено несколько ОНП в гене *CRHR1* у плода вне зависимости от генотипа матери, что ассоциировано с повышенным риском преждевременных родов и снижением продолжительности беременности [22]. Большинство факторов, принимающих участие в ремоделировании тканей и внеклеточного матрикса (ВКМ), оказывают влияние на регуляцию маточного тонуса во время беременности. Анализ экспрессии генов продемонстрировал их влияние на процессы вынашивания беременности с позиции функциональной полноценности миометрия как плодместилища у лабораторных животных и человека [2]. Например, экспрессия белка щелевых контактов коннексина-43, кодируемого геном *GJA1*, значительно

увеличивается после 37 нед гестации, что дает основания предполагать его роль в регуляции сократительной способности миометрия [1]. Также имеются данные о роли других структур в регуляции процесса гестации и ассоциации ППБ с полиморфизмами и/или функциональной неполноценностью данных биомолекул. По данным биопсий шейки матки у 70 пациенток, которым было выполнено родоразрешение путем операции кесарева сечения, экспрессия альфа-изоформы рецептора к эстрогену, а также А и В изоформ рецептора к прогестерону коррелировала с длиной и «раскрытием» шейки матки [7]. По данным исследования M.A. Ledingham et al. операционного материала у беременных ($n = 16$) и небеременных ($n = 8$) женщин после выполнения гистерэктомии установлено, что уровень экспрессии мРНК молекулы межклеточной адгезии-1 (*ICAM-1*) в период беременности увеличивается в 10,5 раз ($p < 0,01$) [24]. По данным исследования R.G. Osmer et al. на основании биоптатов миометрия ($n = 55$) было установлено, что при развитии родовой деятельности и/или излитии околоплодных вод в нижнем сегменте матки происходит достоверное повышение уровней экспрессии ИЛ-8, при этом уровни экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) 8-го и 9-го типов положительно коррелируют с экспрессией ИЛ-8 [25]. На основании иммуногистохимического исследования D. Giannoulas et al. миометрия пациенток с преждевременными и срочными родами ($n = 26$) установлено, что при развитии родовой деятельности независимо от срока беременности происходит снижение экспрессии 15-гидроксипростагландегидрогеназы (*HPGD*), при этом снижение экспрессии и активности данного фермента приводит к увеличению синтеза простагландинов [26]. Другие биомолекулы, принимающие участие в индукции родовой деятельности, генез участия которых до конца не изучен, — это циклооксигеназы 1-го и 2-го типов (*COX-1* и 2) [27], простагландин-эндопероксид синтазы 2 (*PTGS2*) и калгранулин В (белок S100A9) [28].

Несколько исследований продемонстрировали, что полиморфизм генов, участвующих в метаболизме ВКМ, таких как тканевой ингибитор ММП-2 и альфа-3 цепи коллагена 4-го типа (*COL4A3*), значительно увеличивает риск ППБ [4]. Однонуклеотидный полиморфизм G56 в гене белка теплового шока 47 (*SERPINH1*), который участвует в созревании молекулы коллагена, ассоциирован с высоким риском ППБ [29]. Исследование по типу «случай–контроль» емкостью в 380 образцов (225 женщин, 155 плодов) от родов с ПРПО и 1227 образцов (599 женщин, 628 плодов) в группе сравнения продемонстрировало, что полиморфизм rs2277698 в гене тканевого ингибитора ММП-2 у матерей был ассоциирован с двукратным риском ПРПО (OR = 2,12; 95 % ДИ 1,47–3,07, $p = 0,00068$). Наличие rs1882435 и rs10178458 аллелей для альфа-3 цепи коллагена 4-го типа (*COL4A3*) у матерей также было ассоциировано с повышенным риском ПРПО ($p = 0,003$). Также наличие полиморфизмов в нескольких генах:

альфа 2 цепи коллаген 1-го типа, дефензина альфа 5 и эндотелина 1-го типа, также было ассоциировано с повышенным риском ППБ [4]. В другом исследовании [30] по изучению генетических факторов ППБ при анализе пар «мать–плод» ($n_{\text{осн}} = 196/n_{\text{контр}} = 211$) из описанного раннее регистра «Norwegian mother and child cohort» было установлено, что полиморфизмы в генах *COL5A2*, *COL5A1*, *PLG*, *IGFBP3*, *PON1*, *GOS2* и *AKAP5* коррелируют с ППБ, при этом наиболее положительная связь отмечена при полиморфизме rs7420331 у матери ($p = 0,001$) и rs7420331 ($p = 0,004$) у плода в гене *COL5A2*, а также полиморфизмах rs3124932 ($p = 0,005$), rs4842167 ($p = 0,007$) и rs3128621 ($p = 0,008$) у матери и rs3124932 ($p = 0,0004$) и rs3128621 ($p = 0,001$) у плода в гене *COL5A1*.

Полиморфизм генов иммунной системы определяет индивидуальные особенности иммунного ответа материнского организма, что в некоторых случаях определяет возможность дальнейшего течения беременности [4]. В проспективном генетическом исследовании ($n = 1110$, Бостон, США) среди рожениц, из которых 542 женщины имели ППБ в анамнезе, продемонстрировано, что наличие гомозиготного полиморфизма (rs4837243, C/C) в гене *PTGES2*, кодирующего синтазу простагландина E 2-го типа, увеличивает риск ППБ (ОР = 3,49; 95 % ДИ 1,33–9,19, $p < 0,01$) [31]. В исследовании F. Sata et al. (Саппоро, Япония) при анализе выборки из 414 женщин было установлено, что беременные, несущие аллели 889T (генотип CC и CT) и/или 4845T (генотип GG и GT) в гене *IL1A*, имеют повышенные риски ППБ (ОР = 2,5; 95 % ДИ 1,4–4,8 и ОР = 2,3; 95 % ДИ 1,2–4,2 соответственно, $p < 0,001$) [32]. В исследовании N.M. Jones et al. (Мичиган, США) были изучены ассоциации между двумя полиморфизмами гена *TNF* (–G308A и –G238A) и/или однонуклеотидным полиморфизмом гена *IL-1 β* (+C3954T) с данными микробиологического обследования и риском ППБ по данным ранее выполненного клинического исследования POUCH (Pregnancy Outcomes and Community Health, 777 случаев срочных родов, 230 — преждевременных родов), в котором забор материала (отделяемое из шейки матки и влагалища) для микробиологического исследования был выполнен в период с 15 по 27 нед гестации. Результаты анализа продемонстрировали, что сочетание двух факторов: наличие полиморфизма — 238 (в гетерозиготе A/G или гомозиготе A/A) в гене *TNFA* и более 4 баллов по Ньюдженту (по данным микробиологического исследования) — определяло повышенный риск преждевременного прерывания беременности (ОР = 2,6; 95 % ДИ 1,2–5,8, $p = 0,02$) [33]. Данное исследование демонстрирует, что изменения локального иммунитета в виде персистенции определенной микробиоты и системный иммунопосредованный ответ в виде ППБ взаимосвязаны наличием определенного генетического полиморфизма одного из ключевых цитокинов. Биологическая активность ИЛ-1 β , одного из основных цитокинов воспаления, регулируется его естественным конкурентным

ингибитором, антагонистом рецептора ИЛ-1 β — ИЛ-1ra, который отвечает за времязависимое снижение интенсивности воспалительной реакции [4]. Ген, кодирующий ИЛ-1ra (*IL1RN*), является полиморфным за счет минисателлитного полиморфизма — варибельности по числу 86-членных tandemных повторов (VNTR) во 2-м интроне гена, при этом наличие полиморфной аллели (*IL1RN*2*) ассоциировано со снижением соотношения ИЛ-1ra/ИЛ-1 β и крайне высокой интенсивностью воспалительных процессов [3]. Кроме того, экспрессия генов, кодирующих ИЛ-1га и ИЛ-1 β , взаимосвязана и было продемонстрировано, что полиморфизмы *IL1RN* непосредственно влияют на скорость экспрессии ИЛ-1 β [8]. Клиническое наблюдение R.B. Kalish et al. женщин с многоплодной беременностью ($n = 51$) продемонстрировало, что наличие *IL1RN*2* аллели как у матери, так и у плода ассоциировано с неблагоприятным исходом беременности: внутриутробная гибель плода, выкидыш, преждевременные роды, ПРПО [34]. В исследованиях A.P. Murtha et al. по типу «случай–контроль» ($n = 200$) гомозиготный полиморфизм *IL1RN*2* был ассоциирован с внутриутробной гибелью плода, а наличие хотя бы одного аллеля у матери увеличивало риск возникновения ПРПО и преждевременных родов [35]. В популяционном клинико-генетическом исследовании G. Unfried et al. у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в сроке до 20 нед беременности ($n = 105$) наличие аллеля *IL1RN*2* незначительно увеличивало риск потери плода при гетерозиготном носительстве (ОР = 1,3; 95 % ДИ 0,8–2,3), и многократно увеличивает риск невынашивания беременности при гомозиготном носительстве (ОР = 13,5; 95 % ДИ 7,5–21,8) [36]. В исследовании J.H. Chaves et al. (Месейо, Бразилия) наличие у матерей ($n = 116$) и плодов ($n = 112$) аллеля *IL1RN*2* увеличивало риск возникновения преждевременных родов и ПРПО, при этом гомозиготное носительство *IL1RN*2* у матерей увеличивало риск возникновения родов до 32-й нед гестации включительно или самопроизвольного выкидыша (ОР = 2,936; 95 % ДИ 1,164–7,410, $p = 0,0244$) [37]. В польском исследовании ($n = 125$) носительницы полиморфизма *IL1RN*2* имели повышенный риск преждевременных родов (ОР = 2,75; 95 % ДИ 1,02–4,13), при этом он увеличивался в случае дополнительного наличия полиморфизма (–174G >C, генотипы GG и GC) в гене *IL6* (ОР = 3,02; 95 % ДИ 1,00–8,91) [38]. В американском исследовании ($n = 775$) было установлено, что наличие полиморфного минисателлита (VNTR), состоящего из tandemных повторов размером 86 пар нуклеотидов, во 2-м интроне гена *IL1RN* у матери (ОР = 1,9; 95 % ДИ 1,2–2,9) и/или у плода (ОР = 1,6; 95 % ДИ 1,1–2,5) увеличивает риск ППБ. Следует отметить, что область tandemных повторов содержит белок-связывающие регуляторные участки, что регулирует уровень экспрессии этого гена и поэтому имеет функциональное значение. Также в данном исследовании установлено, что полиморфизмы в гене ММП-9 (–C1562T, rs73622645) или в гене рецептора ФНО- α — *TNFR2* (T198G, rs72863489) у матери

увеличивают риск преждевременных родов в 1,7 (95 % ДИ 1,0–2,8) и 2,3 (95 % ДИ 1,1–4,6) раза соответственно [39].

ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, секретруемым Т-клетками и макрофагами в ответ на инвазию патогена [5]. В американском эпидемиологическом сравнении среди пациенток с преждевременными родами в анамнезе ($n_{\text{осн}} = 225/n_{\text{контр}} = 668$) было выявлено, что ОНП (–661, $rs1800797$) в гене *IL6* и полиморфизм (37672, $rs4845623$) в гене *IL6R* коррелирует с риском наступления преждевременных родов ($p = 0,0056$), при этом полиморфизмы в гене *IL6* распространены у этнических европейцев, а в гене *IL6R* — у афроамериканцев [40]. Дальнейший анализ данного сравнения выявил еще один однонуклеотидный полиморфизм $rs4553185$ в гене *IL6R*, который также ассоциирован с повышенным риском преждевременной потери беременности, что лабораторно проявляется гиперэкспрессией ИЛ-6 в амниотической жидкости в ответ на бактериальную инфекцию [41]. В исследовании N. Sugita et al. (Ниигата, Япония) у женщин с преждевременными родами ($n_{\text{осн}} = 51/n_{\text{контр}} = 71$) было установлено, что возраст менее 33 лет, носительство *IL6* (–572, G/C) и FcαR (+56, T/C) аллелей (OR = 2,35; 95 % ДИ 1,20–4,64, $p = 0,013$ и OR = 2,19; 95 % ДИ 1,19–4,04, $p = 0,012$ соответственно), а также носительство грамотрицательных факультативно анаэробных микроорганизмов вида *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (OR = 1,63; 95 % ДИ 1,08–2,48, $p = 0,021$) были связаны с повышенным риском преждевременных родов [42]. С другой стороны, выполненное на достаточно большой выборке ($n = 1626$) исследование не продемонстрировало корреляционных взаимоотношений между полиморфизмами в генах, кодирующих *IL6* (–174 G/C) и *IL10* (–1082 G/A), и рисками возникновения ППБ. Емкое исследование генетической ассоциации у родильниц ($n_{\text{осн}} = 23/n_{\text{контр}} = 599$) и плодов ($n_{\text{осн}} = 179/n_{\text{контр}} = 628$) с риском преждевременных родов, выполненное R. Romero et al., установило, что генетические полиморфизмы в материнском генотипе: в гене, кодирующем рецептор ИЛ-6 — *IL6R* ($rs8192282$, OR = 1,70; 95 % ДИ 1,19–2,41, $p = 0,003$), и в гене тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 2-го типа — *TIMP2* ($rs2277698$, OR = 1,98; 95 % ДИ 1,38–2,83, $p = 0,000197$) — увеличивают риск возникновения преждевременных родов. Однако в генотипе плода имело место гораздо большее количество ассоциированных с преждевременными родами полиморфизмов: ген III фактора свертываемости крови — F3 (полиморфизм $rs610277$, OR = 2,47; 95 % ДИ 1,31–4,67, $p = 0,005$), ген *IL6R* (полиморфизм $rs8192282$, OR = 2,07; 95 % ДИ 1,42–3,02, $p = 0,000148$), ген рецептора натрийуретического пептида — *NPR1* (полиморфизм $rs3891075$, OR = 2,04; 95 % ДИ 1,27–3,30, $p = 0,003$), ген *TIMP2* (полиморфизм $rs2277698$, OR = 1,82; 95 % ДИ 1,27–2,62, $p = 0,001$), ген тенасцина R — *TNR* (полиморфизм $rs2228359$, OR = 1,47; 95 % ДИ 1,14–1,91, $p = 0,004$), ген ИЛ-1β — *IL1* (полиморфизм $rs1143643$, OR = 1,55; 95 % ДИ 1,18–2,03, $p = 0,002$) [4].

В польском исследовании с небольшой выборкой ($n_{\text{осн}} = 32/n_{\text{контр}} = 63$) носительство беременными полиморфных аллелей в генах *IL1B* (+3953C > T), *IL6* (–174G > C), *TNFA* (–308G > A) и аллеля *IL1RN*2* не было никакой связи между риском преждевременных родов и ПРПО: относительные риски 0,84 (95 % ДИ 0,34–2,01), 0,77 (95 % ДИ 0,27–2,13), 0,72 (95 % ДИ 0,26–1,90) и 1,74 (95 % ДИ 0,66–4,64) соответственно [43]. Представляет интерес исследование D.R. Velez et al. (Майями, США), выполненное на афроамериканской выборке женщин с ППБ ($n_{\text{осн}} = 82/n_{\text{контр}} = 197$), где наиболее значимые корреляции были установлены при наличии $rs10833$ аллеля в гене ИЛ-15 (*IL15*, OR = 0,30; 95 % ДИ 0,14–0,62), полиморфизма $rs84460$ в гене рецептора ИЛ-2 плода (*IL2RB*, OR = 2,32; 95 % ДИ 1,47–3,67) [44]. В исследовании по типу «случай–контроль» ($n_{\text{осн}} = 121/n_{\text{контр}} = 270$) среди женщин с преждевременными родами до 32 нед гестации A. Heinzmann et al. (Фрейбург, Германия) было установлено, что полиморфизмы в генах ИЛ-13 (*IL13*, $rs1881457$, $rs1800925$, $rs20541$), ИЛ-4 (*IL4*, $rs2243250$) и *TLR10* ($rs4274855$, $rs11096955$, $rs10856839$) значительно увеличивают риск преждевременных родов [45].

В когортном исследовании L.M. Gomez et al. ($n = 743$) женщин с бактериальным вагинозом (БВ) ($n = 306$) и нормальной микробиотой половых путей ($n = 437$) было установлено, что все полиморфизмы протеинкиназы С альфа (PRKCa) и ИЛ-6 ($rs1800795$, OR = 3,0; 95 % ДИ 1,4–6,2) имеют прогностическое значение только в случае наличия рецидивирующего БВ. При этом максимальный риск преждевременных родов имел место при полиморфизме $rs1990503$ в гене *PRKCA* (OR = 4,0; 95 % ДИ 1,7–9,0) [46].

ФНО-α секретруется иммунокомпетентными клетками в ответ на контакт с микробными метаболитами и опосредует иммунологический ответ хозяина. Клинические наблюдения продемонстрировали, что полиморфизмы в промоторе гена *TNF* ассоциированы с повышенным риском ППБ. В китайском исследовании ($n = 96$) наличие полиморфизма 196 T/G в гене рецептора ФНО-α (*TNFR2*) у беременных не увеличивает риск развития преждевременного развития беременности, но увеличивает риск развития хориоамнионита (ХА): OR = 12,65; 95 % ДИ 2,359–67,848 ($\chi^2 = 11,088$, $p < 0,05$) [47]. В датском эпидемиологическом исследовании (Копенгаген) по типу «случай–контроль» у беременных с преждевременными родами в анамнезе ($n_{\text{осн}} = 62/n_{\text{контр}} = 55$) наличие полиморфизма (–857C > T) в гене *TNFA* и гомозиготные полиморфизмы (–31T > C, –511C > T) в гене *IL1B* значительно увеличивают риск преждевременных родов: относительный риск составил 3,1 (95 % ДИ 1,0–10,3) и 6,4 (95 % ДИ 1,3–60,5) соответственно. Также два предполагаемых гаплотипа *TNFA* (–1032/–863/–857/–307/–237) ассоциировались с риском возникновения преждевременных родов: T/C/T/G/G (OR = 3,1; $p = 0,037$) и C/A/C/G/G (OR = 2,7; $p = 0,045$) [48]. Moura et al. (Алагоас, Бразилия, $n_{\text{осн}} = 204/n_{\text{контр}} = 206$) представили данные,

свидетельствующие, что полиморфизмы в *TNFA* (GG), интерфероне (*IFN*)- γ (GG) или *IL6* (AA) были связаны с повышенным риском преждевременных родов (ОР = 2,26; 95 % ДИ 1,32–3,91, $p < 0,002$) [49]. В исследовании M. Liang et al. (Аньхой, Китай) представлены крайне интересные данные о генетическом взаимодействии, которые во многом объясняют распространенность данных полиморфизмов в популяции. Наличие гетерозиготного полиморфизма G/A (G308A) *TNFA* у матери и плода ($n_{\text{осн}} = 250/n_{\text{контр}} = 247$) снижало риск преждевременной потери беременности (ОР = 0,58; 95 % ДИ 0,23–1,42 и ОР = 0,46; 95 % ДИ 0,20–1,04 соответственно), при этом генотип AA увеличивал риск преждевременной потери беременности (ОР = 0,93; 95 % ДИ 0,28–3,04 и ОР = 1,23; 95 % ДИ 0,34–4,46) [50].

По мере накопления научных знаний создается впечатление, что роль генетических факторов в формировании репродуктивных потерь достаточно значима, при этом данные полиморфизмы не выбраковываются из популяции, так как их влияние на формирование репродуктивных потерь может быть реализовано при различном сочетании аллелей: в одних случаях только при гомозиготном варианте, в других — только при гетерозиготном варианте носительства. Крайне интересный вариант реализации ППБ отмечается при сочетании определенных генетических полиморфизмов у плода, т. е. имеет место ситуация, когда у определенной супружеской пары имеется ниже популяционной вероятность рождения

доношенного новорожденного при отсутствии каких-либо стигм и клинических признаков. Большинство репродуктивно значимых полиморфизмов ассоциировано с генами врожденного и/или адаптивного иммунитета, что подчеркивает ведущую роль инфекционного фактора в генезе репродуктивных потерь. Значимым является возрастзависимая реализация исходов: в некоторых случаях наличие определенных полиморфизмов не является фактором риска у женщин раннего репродуктивного возраста, а повышение данного риска происходит планомерно или скачкообразно только с увеличением социального возраста. И не касаясь вопросов эпигенетического перепрограммирования в течение жизни, можно предположить, что определенная коморбидность является определенным базисом для реализации определенных генетических полиморфизмов, что еще раз подчеркивает сложность взаимодействия имеющегося генетического многообразия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hobel C.J., Dolan S.M., Hindoyan N.A., et al. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC) // *Placenta*. 2019. Vol. 79. P. 3–20. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.008
2. Kashkin V.A., Fedorova O.V., Bagrov A.Y., et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis // *Pathophysiology*. 2007. Vol. 14, No. 3–4. P. 147–151. DOI: 10.1016/j.pathophys.2007.09.003
3. Wilkins-Haug L. Genetic innovations and our understanding of stillbirth // *Hum. Genet.* 2020. Vol. 139, No. 9. P. 1161–1172. DOI: 10.1007/s00439-020-02146-2
4. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K.H. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 223, No. 1. P. 42–65.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.266
5. Quintero-Ronderos P., Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches // *Reprod. Sci.* 2020. Vol. 27, No. 8. P. 1541–1552. DOI: 10.1007/s43032-020-00187-6
6. Zeberg H., Kelso J., Pääbo S. The Neandertal Progesterone Receptor // *Mol. Biol. Evol.* 2020. Vol. 37, No. 9. P. 2655–2660. DOI: 10.1093/molbev/msaa119
7. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности, предпосылки для фармакологической коррекции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002. Т. 1, № 2. С. 15–26.
8. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д., и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия // *Гены и клетки*. 2011. Т. 6, № 1. С. 91–97.
9. Ehn N.L., Cooper M.E., Orr K., et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth // *Pediatr Res.* 2007. Vol. 62, No. 5. P. 630–635. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc
10. Mann P.C., Cooper M.E., Ryckman K.K., et al. Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, No. 5. P. 336–340. DOI: 10.1038/jp.2012.118
11. Manuck T.A., Major H.D., Varner M.W., et al. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115, No. 4. P. 765–770. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d53b83
12. Manuck T.A., Lai Y., Meis P.J., et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205, No. 2. P. 135.e1–e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.048
13. Kim J., Stirling K.J., Cooper M.E., et al. Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study // *BMC Med. Genet.* 2013. Vol. 14. P. 77. DOI: 10.1186/1471-2350-14-77

14. Kuessel L., Grimm C., Knöfler M., et al. Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth // *Dis. Markers*. 2013. Vol. 34, No. 1. P. 51–56. DOI: 10.3233/DMA-2012-00936
15. Bryant-Greenwood G.D., Kern A., Yamamoto S.Y., et al. Relaxin and the human fetal membranes // *Reprod. Sci.* 2007. Vol. 4 (8 Suppl.). P. 42–45. DOI: 10.1177/1933719107310821
16. Vogel I., Hollegaard M.V., Hougaard D.M., et al. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth // *In Vivo*. 2009. Vol. 23, No. 6. P. 1005–1009.
17. Rocha F.G., Slavin T.P., Li D., et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 209, No. 3. P. 258.e1–e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.020
18. Ryckman K.K., Morken N.H., White M.J., et al. Maternal and fetal genetic associations of PTGER3 and PON1 with preterm birth // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No. 2. Art. e9040. DOI: 10.1371/journal.pone.0009040
19. Jeffcoat M.K., Jeffcoat R.L., Tanna N., Parry S.H. Association of a common genetic factor, PTGER3, with outcome of periodontal therapy and preterm birth // *J. Periodontol.* 2014. Vol. 85, No. 3. P. 446–454. DOI: 10.1902/jop.2013.130006
20. Grisaru-Granovsky S., Altarescu G., Finci S., et al. Prostanoid DP receptor (PTGDR) variants in mothers with post-coital associated preterm births: preliminary observations // *J. Perinatol.* 2010. Vol. 30, No. 1. P. 33–37. DOI: 10.1038/jp.2009.127
21. Haataja R., Karjalainen M.K., Luukkonen A., et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis // *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7, No. 2. Art. e1001293. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001293
22. Bream E.N., Leppellere C.R., Cooper M.E., et al. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth // *Pediatr Res.* 2013. Vol. 73, No. 2. P. 135–141. DOI: 10.1038/pr.2012.166
23. Schmid M., Grimm C., Leipold H., et al. A polymorphism of the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) and preterm birth // *Dis. Markers*. 2010. Vol. 28, No. 1. P. 37–42. DOI: 10.3233/DMA-2010-0681
24. Ledingham M.A., Thomson A.J., Jordan F., et al. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition // *Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 97, No. 2. P. 235–242. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01126-1
25. Osmers R.G., Blaser J., Kuhn W., Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor // *Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 86, No. 2. P. 223–229. DOI: 10.1016/0029-7844(95)93704-4
26. Giannoulis D., Patel F.A., Holloway A.C., et al. Differential changes in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and prostaglandin H synthase (types I and II) in human pregnant myometrium // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87, No. 3. P. 1345–1352. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8317
27. Sparey C., Robson S.C., Bailey J., et al. The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and -2, and Gs alpha proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84, No. 5. P. 1705–1710. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5644
28. Havelock J.C., Keller P., Muleba N., et al. Human myometrial gene expression before and during parturition // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 72, No. 3. P. 707–719. DOI: 10.1095/biolreprod.104.032979
29. Anum E.A., Springel E.H., Shriver M.D., Strauss J.F. 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth // *Pediatr Res.* 2009. Vol. 65, No. 1. P. 1–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818912e7
30. Magnus P., Birke C., Vejrup K., et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) // *Int. J. Epidemiol.* 2016. Vol. 45, No. 2. P. 382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029
31. Liu X., Wang G., Hong X., et al. Associations between gene polymorphisms in fatty acid metabolism pathway and preterm delivery in a US urban black population // *Hum. Genet.* 2012. Vol. 131, No. 3. P. 341–351. DOI: 10.1007/s00439-011-1079-5
32. Sata F., Toya S., Yamada H., et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population // *Mol. Hum. Reprod.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 121–130. DOI: 10.1093/molehr/gan078
33. Jones N.M., Holzman C., Friderici K.H., et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery // *J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 87, No. 1–2. P. 82–89. DOI: 10.1016/j.jri.2010.06.158
34. Kalish R.B., Vardhana S., Gupta M., et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multifetal pregnancy outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189, No. 4. P. 911–914. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00770-1
35. Murtha A.P., Nieves A., Hauser E.R., et al. Association of maternal IL1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195, No. 5. P. 1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002
36. Unfried G., Tempfer C., Schneeberger C., et al. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Fertil Steril.* 2001. Vol. 75, No. 4. P. 683–687. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01675-2
37. Chaves J.H., Babayan A., de Melo Bezerra C., et al. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2008. Vol. 60, No. 4. P. 312–317. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00625.x
38. Kalinka J., Bitner A. [Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of Polish women] // *Ginekol. Pol.* 2009. Vol. 80, No. 2. P. 111–117.
39. Jones N.M., Holzman C., Tian Y., et al. Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 25, No. 3. P. 240–247. DOI: 10.3109/14767058.2011.569614
40. Velez D.R., Menon R., Thorsen P., et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels // *Ann. Hum. Genet.* 2007. Vol. 71 (Pt. 5). P. 586–600. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00352.x
41. Velez D.R., Fortunato S.J., Williams S.M., Menon R. Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth // *Hum. Mol. Genet.* 2008. Vol. 17, No. 11. P. 1619–1630. DOI: 10.1093/hmg/ddn049
42. Sugita N., Kobayashi T., Kikuchi A., et al. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis // *J. Reprod. Immunol.* 2012. Vol. 93, No. 2. P. 94–101. DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.005
43. Bitner A., Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery

due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women // *Arch Med Sci.* 2010. Vol. 6, No. 4. P. 552–557. DOI: 10.5114/aoms.2010.14467

44. Velez D.R., Fortunato S., Thorsen P., et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 200, No. 2. P. 209.e1–e27. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.051

45. Heinzmann A., Mailaparambil B., Mingirulli N., Krueger M. Association of interleukin-13/-4 and toll-like receptor 10 with preterm births // *Neonatology.* 2009. Vol. 96, No. 3. P. 175–181. DOI: 10.1159/000210091

46. Gomez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H., et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202, No. 4. Art. 386.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042

47. Pu J., Zeng W.Y. [Gene polymorphism of tumor necrosis factor-alpha receptor II in 196 sites and premature births in Chinese Han Population] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010. Vol. 41, No. 1. P. 125–127.

48. Hollegaard M.V., Grove J., Thorsen P., et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha and interleukin 1- beta promoters with possible gene regulatory functions increase the risk of preterm birth // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008. Vol. 87, No. 12. P. 1285–1290. DOI: 10.1080/00016340802468340

49. Moura E., Mattar R., de Souza E., et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth // *J. Reprod. Immunol.* 2009. Vol. 80, No. 1–2. P. 115–121. DOI: 10.1016/j.jri.2008.11.007

50. Liang M., Wang X., Li J., et al. Association of combined maternal-fetal TNF-alpha gene G308A genotypes with preterm delivery: a gene-gene interaction study // *J. Biomed. Biotechnol.* 2010. Vol. 2010. Art. 396184. DOI: 10.1155/2010/396184

REFERENCES

1. Hobel CJ, Dolan SM, Hindoyan NA, et al. History of the establishment of the Preterm Birth international collaborative (PREBIC). *Placenta.* 2019;79:3–20. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.03.008

2. Kashkin VA, Fedorova OV, Bagrov AY, et al. Endogenous sodium pump inhibitors, diabetes mellitus and preeclampsia. preliminary observations and a hypothesis. *Pathophysiology.* 2007;14(3–4): 147–151. DOI: 10.1016/j.pathophys.2007.09.003

3. Wilkins-Haug L. Genetic innovations and our understanding of stillbirth. *Hum Genet.* 2020;139(9):1161–1172. DOI: 10.1007/s00439-020-02146-2

4. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1): 42–65.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.266

5. Quintero-Ronderos P, Laissue P. Genetic Variants Contributing to Early Recurrent Pregnancy Loss Etiology Identified by Sequencing Approaches. *Reprod Sci.* 2020;27(8):1541–1552. DOI: 10.1007/s43032-020-00187-6

6. Zeberg H, Kelso J, Pääbo S. The Neandertal Progesterone Receptor. *Mol Biol Evol.* 2020;37(9):2655–2660. DOI: 10.1093/molbev/msaa119

7. Tapil'skaya NI. The role of the immune system in the pathogenesis of pregnancy loss. Preconditions for pharmacological correction. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2002;1(2):15–26. (In Russ.)

8. Proshin SN, Glushakov RI, Shabanov PD, et al. The value of the expression of TLR-receptors for the selection of pharmacological correction of pathology of the cervix and endometrium. *Genes and Cells.* 2011;6(1):91–97. (In Russ.)

9. Ehn NL, Cooper ME, Orr K, et al. Evaluation of fetal and maternal genetic variation in the progesterone receptor gene for contributions to preterm birth. *Pediatr Res.* 2007;62(5):630–635. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181567bfc

10. Mann PC, Cooper ME, Ryckman KK, et al. Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population. *J Perinatol.* 2013;33(5):336–340. DOI: 10.1038/jp.2012.118

11. Manuck TA, Major HD, Varner MW, et al. Progesterone receptor genotype, family history, and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):765–770. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d53b83

12. Manuck TA, Lai Y, Meis PJ, et al. Progesterone receptor polymorphisms and clinical response to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):135.e1–e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.03.048

13. Kim J, Stirling KJ, Cooper ME, et al. Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study. *BMC Med Genet.* 2013;14:77. DOI: 10.1186/1471-2350-14-77

14. Kuessel L, Grimm C, Knöfler M, et al. Common oxytocin receptor gene polymorphisms and the risk for preterm birth. *Dis Markers.* 2013;34(1):51–56. DOI: 10.3233/DMA-2012-00936

15. Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY, et al. Relaxin and the human fetal membranes. *Reprod Sci.* 2007;4(8 Suppl):42–45. DOI: 10.1177/1933719107310821

16. Vogel I, Hollegaard MV, Hougaard DM, et al. Polymorphisms in the promoter region of relaxin-2 and preterm birth: involvement of relaxin in the etiology of preterm birth. *In Vivo.* 2009;23(6):1005–1009.

17. Rocha FG, Slavin TP, Li D, et al. Genetic associations of relaxin: preterm birth and premature rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):258.e1–e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.020

18. Ryckman KK, Morken NH, White MJ, et al. Maternal and fetal genetic associations of PTGER3 and PON1 with preterm birth. *PLoS One.* 2010;5(2):e9040. DOI: 10.1371/journal.pone.0009040

19. Jeffcoat MK, Jeffcoat RL, Tanna N, Parry SH. Association of a common genetic factor, PTGER3, with outcome of periodontal therapy and preterm birth. *J Periodontol.* 2014;85(3):446–454. DOI: 10.1902/jop.2013.130006

20. Grisaru-Granovsky S, Altarescu G, Finci S, et al. Prostanoid DP receptor (PTGDR) variants in mothers with post-coital associated preterm births: preliminary observations. *J Perinatol.* 2010;30(1): 33–37. DOI: 10.1038/jp.2009.127

21. Haataja R, Karjalainen MK, Luukkonen A, et al. Mapping a new spontaneous preterm birth susceptibility gene, IGF1R, using linkage, haplotype sharing, and association analysis. *PLoS Genet.* 2011;7(2): e1001293. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001293

22. Bream EN, Leppellere CR, Cooper ME, et al. Candidate gene linkage approach to identify DNA variants that predispose to preterm birth. *Pediatr Res.* 2013;73(2):135–141. DOI: 10.1038/pr.2012.166
23. Schmid M, Grimm C, Leipold H, et al. A polymorphism of the corticotropin-releasing hormone receptor 2 (CRHR2) and preterm birth. *Dis Markers.* 2010;28(1):37–42. DOI: 10.3233/DMA-2010-0681
24. Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, et al. Cell adhesion molecule expression in the cervix and myometrium during pregnancy and parturition. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):235–242. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01126-1
25. Osmers RG, Blaser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):223–229. DOI: 10.1016/0029-7844(95)93704-4
26. Giannoulas D, Patel FA, Holloway AC, et al. Differential changes in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and prostaglandin H synthase (types I and II) in human pregnant myometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1345–1352. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8317
27. Sparey C, Robson SC, Bailey J, et al. The differential expression of myometrial connexin-43, cyclooxygenase-1 and -2, and Gs alpha proteins in the upper and lower segments of the human uterus during pregnancy and labor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(5):1705–1710. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5644
28. Havelock JC, Keller P, Muleba N, et al. Human myometrial gene expression before and during parturition. *Biol Reprod.* 2005;72(3):707–719. DOI: 10.1095/biolreprod.104.032979
29. Anum EA, Springel EH, Shriver MD, Strauss JF 3rd. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr Res.* 2009;65(1):1–9. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818912e7
30. Magnus P, Birke C, Vejrup K, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029
31. Liu X, Wang G, Hong X, et al. Associations between gene polymorphisms in fatty acid metabolism pathway and preterm delivery in a US urban black population. *Hum Genet.* 2012;131(3):341–351. DOI: 10.1007/s00439-011-1079-5
32. Sata F, Toya S, Yamada H, et al. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(2):121–130. DOI: 10.1093/molehr/gan078
33. Jones NM, Holzman C, Friderici KH, et al. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. *J Reprod Immunol.* 2010;87(1–2):82–89. DOI: 10.1016/j.jri.2010.06.1
34. Kalish RB, Vardhana S, Gupta M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and multifetal pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):911–914. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00770-1
35. Murtha AP, Nieves A, Hauser ER, et al. Association of maternal IL1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(5):1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002
36. Unfried G, Tempfer C, Schneeberger C, et al. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2001;75(4):683–687. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01675-2
37. Chaves JH, Babayan A, de Melo Bezerra C, et al. Maternal and neonatal interleukin-1 receptor antagonist genotype and pregnancy outcome in a population with a high rate of pre-term birth. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(4):312–317. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2008.00625.x
38. Kalinka J, Bitner A. [Selected cytokine gene polymorphisms and the risk of preterm delivery in the population of Polish women]. *Ginekol Pol.* 2009;80(2):111–117. (In Polish)
39. Jones NM, Holzman C, Tian Y, et al. Innate immune system gene polymorphisms in maternal and child genotype and risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):240–247. DOI: 10.3109/14767058.2011.569614
40. Velez DR, Menon R, Thorsen P, et al. Ethnic differences in interleukin 6 (IL-6) and IL6 receptor genes in spontaneous preterm birth and effects on amniotic fluid protein levels. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 5):586–600. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2007.00352.x
41. Velez DR, Fortunato SJ, Williams SM, Menon R. Interleukin-6 (IL-6) and receptor (IL6-R) gene haplotypes associate with amniotic fluid protein concentrations in preterm birth. *Hum Mol Genet.* 2008;17(11):1619–1630. DOI: 10.1093/hmg/ddn049
42. Sugita N, Kobayashi T, Kikuchi A, et al. Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *J Reprod Immunol.* 2012;93(2):94–101. DOI: 10.1016/j.jri.2012.01.005
43. Bitner A, Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women. *Arch Med Sci.* 2010;6(4):552–557. DOI: 10.5114/aoms.2010.14467
44. Velez DR, Fortunato S, Thorsen P, et al. Spontaneous preterm birth in African Americans is associated with infection and inflammatory response gene variants. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):209.e1–e27. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.051
45. Heinzmann A, Mailaparambil B, Mingirulli N, Krueger M. Association of interleukin-13/-4 and toll-like receptor 10 with preterm births. *Neonatology.* 2009;96(3):175–181. DOI: 10.1159/000210091
46. Gomez LM, Sammel MD, Appleby DH, et al. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4): 386.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042
47. Pu J, Zeng WY. [Gene polymorphism of tumor necrosis factor- α receptor II in 196 site and premature births in Chinese Han Population]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2010;41(1): 25–127. (In Chinese)
48. Hollegaard MV, Grove J, Thorsen P, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha and interleukin 1- beta promoters with possible gene regulatory functions increase the risk of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1285–1290. DOI: 10.1080/00016340802468340
49. Moura E, Mattar R, de Souza E, et al. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol.* 2009;80 (1–2):115–121. DOI: 10.1016/j.jri.2008.11.007
50. Liang M, Wang X, Li J, et al. Association of combined maternal-fetal TNF- α gene G308A genotypes with preterm delivery: a gene-gene interaction study. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:396184. DOI: 10.1155/2010/396184

ОБ АВТОРАХ

Лейла Шахмурзаевна Цечоева, канд. мед. наук, заведующая гинекологическим отделением; eLibrary SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

Елена Ивановна Дементьева, врач акушер-гинеколог; e-mail: 02102005@bk.ru

Мargarita Дмитриевна Леонова, врач акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-2995>; eLibrary SPIN: 8158-4744; Author ID: 1064506; e-mail: _margarita_@bk.ru

***Антон Иванович Полосков**, младший научный сотрудник НИО (медико-биологических исследований) НИЦ; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

Юлия Владимировна Гавричкова, врач акушер-гинеколог; e-mail: _ignatenkoiuliia@gmail.com

Мария Владимировна Бардинова, врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии; e-mail: mariabardinova@gmail.com

Наталья Игоревна Тапильская, докт. мед. наук профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии; заведующая отделом репродуктологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Павел Алексеевич Слизов, младший научный сотрудник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; e-mail: maidel@bk.ru

Руслан Иванович Глушаков, докт. мед. наук, начальник отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; eLibrary SPIN: 6860-8990; Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Leila Sh. Tsechoeva, M.D., Ph.D. (Medicine), the Head of division of gynecology; eLibrary SPIN: 9248-9806; Author ID: 300593; e-mail: doctor-leila@yandex.ru

Elena I. Dementyeva, M.D., doctor obstetrician-gynecologist; e-mail: 02102005@bk.ru

Margarita D. Leonova, M.D., doctor obstetrician-gynecologist, the Head of the Maternity Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-2995>; eLibrary SPIN: 8158-4744; Author ID: 1064506; e-mail: _margarita_@bk.ru

***Anton I. Poloskov**, junior researcher of the department (Medical and Biological Research) of the Research Center; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; eLibrary SPIN: 3465-2522; Author ID: 1089007; e-mail: a.i.poloskov@gmail.com

Yuliya V. Gavrichkova, M.D., doctor obstetrician-gynecologist; e-mail: _ignatenkoiuliia@gmail.com

Mariya V. Bardinova, doctor obstetrician-gynecologist, obstetrics and gynecology clinic; e-mail: mariabardinova@gmail.com

Natalya I. Tapil'skaya, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department, the Head of Reproductology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>; eLibrary SPIN: 3605-0413; Author ID: 167924; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Pavel A. Slizhov, junior researcher of the Department (experimental medicine) of the Research Center; eLibrary SPIN: 3626-6262; Author ID: 1072193; e-mail: maidel@bk.ru

Ruslan I. Glushakov, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of the Department (medical and biological research) of the Research Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; eLibrary SPIN: 6860-8990; Author ID: 621995; e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru